

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2008 年 4 月 10 日 (10.04.2008)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2008/041610 A1

## (51) 国際特許分類:

C08G 85/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 31/787 (2006.01) C08G 81/00 (2006.01)

内 Tokyo (JP). 瀬野 千恵子 (SENO, Chieko) [JP/JP]; 〒1158588 東京都北区志茂 3-3-1-2 日本化薬株式会社 医薬研究所内 Tokyo (JP).

## (21) 国際出願番号:

PCT/JP2007/068841

(74) 代理人: 川口 義雄, 外 (KAWAGUCHI, Yoshio et al.); 〒1020094 東京都千代田区紀尾井町 7 番 1 号 上智紀尾井坂ビル 川口国際特許事務所 Tokyo (JP).

## (22) 国際出願日:

2007 年 9 月 27 日 (27.09.2007)

## (25) 国際出願の言語:

日本語

## (26) 国際公開の言語:

日本語

## (30) 優先権データ:

特願 2006-271425 2006 年 10 月 3 日 (03.10.2006) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本化薬株式会社 (NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1028172 東京都千代田区富士見一丁目 1-1 番 2 号 Tokyo (JP).

## (72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中村 雅陽 (NAKA-MURA, Masaharu) [JP/JP]; 〒1158588 東京都北区志茂 3-3-1-2 日本化薬株式会社 医薬研究所内 Tokyo (JP). 北川 正行 (KITAGAWA, Masayuki) [JP/JP]; 〒1158588 東京都北区志茂 3-3-1-2 日本化薬株式会社 医薬研究所内 Tokyo (JP). 山本 啓一朗 (YAMAMOTO, Keichirou) [JP/JP]; 〒1158588 東京都北区志茂 3-3-1-2 日本化薬株式会社 医薬研究所

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(54) Title: COMPOUND OF RESORCINOL DERIVATIVE WITH POLYMER

(54) 発明の名称: レゾルシノール誘導体の高分子結合体

(57) Abstract: A compound of a resorcinol derivative with a polymer. It is excellent in water solubility and stability and has high antitumor activity even when used in a smaller total drug amount than the resorcinol derivative. The compound of a resorcinol derivative with a polymer comprises a polyethylene glycol structural part, a polymer part having carboxy groups in side chains, and a resorcinol derivative in which a hydroxy group has been bonded to a carboxy group of the polymer part through an ester linkage.

(57) 要約: 水溶性、及び安定性に優れ、レゾルシノール誘導体に比較して総薬物量が少量でも高い抗腫瘍活性を有する、レゾルシノール誘導体の高分子結合体を提供する。該レゾルシノール誘導体の高分子結合体はポリエチレングリコール構造部分と側鎖にカルボキシル基を有するポリマー部分のカルボキシル基と、レゾルシノール誘導体の水酸基がエステル結合したものである。

WO 2008/041610 A1

## 明 細 書

## レゾルシノール誘導体の高分子結合体

## 技術分野

- [0001] 本発明は、ポリエチレングリコール構造部分と側鎖にカルボキシル基を有するポリマー部分との共重合体のカルボキシル基と、レゾルシノール誘導体の水酸基とが、エステル結合しているレゾルシノール誘導体の高分子結合体、その製造方法及びその用途に関する。

## 背景技術

- [0002] レゾルシノール誘導体は、ヒートショックプロテイン90 (HSP90) ファミリー蛋白質に結合し、HSP90ファミリーの蛋白質の機能を阻害することにより抗腫瘍活性などを示すことが知られている(非特許文献1)。レゾルシノール誘導体としては、ピラゾール骨格(特許文献1～4)、イソキサゾール骨格(特許文献5)、トリアゾール骨格(特許文献6～8)を有する化合物などが知られている。また、HSP90ファミリー蛋白質に結合する化合物として、レゾルシノール誘導体の他に、天然物由来のGeldanamycin、Radicicol(特許文献9)、Geldanamycin誘導体である17-AAGなど(非特許文献2)、低分子化合物として、プリン誘導体であるPU3およびその誘導体などが知られている(非特許文献3)。しかしながら、これらの化合物は、抗腫瘍効果の面で医薬品として使用するには十分でないものが多く、物性面においても、水溶性に乏しいものが多い。例えば、臨床試験が行われている17-AAGは、大量のDMSOを用いて投与が行われている。また、天然物由来の化合物では、分子量も大きく、生体内での安定性に問題のあるものが多い。
- [0003] 一方、薬剤をポリエチレングリコールとポリアスパラギン酸のブロック共重合体と結合させミセルを形成させることにより水溶性を示す分子が知られており(特許文献10)、ポリエチレングリコール類とポリ酸性アミノ酸とのブロック共重合体の側鎖カルボン酸に疎水性物質を結合した高分子薬物運搬体となる高分子担体が知られている(特許文献11～12)。特許文献12では、ポリ酸性アミノ酸がポリグルタミン酸の場合とポリアスパラギン酸の場合とで抗腫瘍効果が異なることが記載されており、高分子担体と内

包化合物の組み合わせを適切に選択することが効果の発揮に必要であることがわかる。また、ポリエチレングリコール類とポリグルタミン酸とのブロック共重合体の側鎖カルボキシル基と、カンプトテシン類のフェノール性水酸基を結合させたカンプトテシン類の高分子結合体が知られている(特許文献13)。しかしながら、特許文献9～12にはレゾルシノール誘導体の高分子結合体については記載されていない。

- [0004] 特許文献1:国際公開第03/055860号公報  
特許文献2:国際公開第04/050087号公報  
特許文献3:国際公開第04/056782号公報  
特許文献4:国際公開第04/096212号公報  
特許文献5:国際公開第04/072051号公報  
特許文献6:国際公開第05/000300号公報  
特許文献7:国際公開第06/055760号公報  
特許文献8:国際公開第05/018674号公報  
特許文献9:国際公開第06/095783号公報  
特許文献10:特許第2694923号公報  
特許文献11:特許第3268913号公報  
特許文献12:特許第3310000号公報  
特許文献13:国際公開第04/039869号公報

- [0005] 非特許文献1:Hsp90 inhibitors as novel cancer chemotherapeutic agents. Trends Mol Med. 2002; 8(4 Suppl.): p. S55-61.  
非特許文献2:The clinical applications of heat shock protein inhibitors in cancer — present and future. Curr. Cancer Drug Targets. 2003 Oct; 3(5): p. 385-390.  
非特許文献3:Vilenchik, m. et al. Targeting wide-range oncogenic transformation via PU24Fc1, A specific inhibitor of tumor Hsp90. Chem. Biol. 11, 787-797 (2004)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0006] 上述のようにHSP90ファミリーの阻害剤は、抗腫瘍活性などを示すことが知られており、臨床開発が行われている化合物もあるが、医薬として求められる水溶性および安定性を有し、抗腫瘍活性を十分に発揮する化合物は得られておらず、臨床上で使用可能なHSP90阻害剤が求められている。

課題を解決するための手段

[0007] 上記課題を解決するために、本発明者らは鋭意研究を重ねた結果、レゾルシノール誘導体の水酸基と、ポリエチレングリコール構造部分と側鎖にカルボキシル基を有するポリマー部分との共重合体のカルボキシル基とが、エステル結合しているレゾルシノール誘導体の高分子結合体を見出し、本発明を完成させた。

[0008] 即ち、本発明は、以下の(1)～(11)に関する。

(1)ポリエチレングリコール構造部分と側鎖にカルボキシル基を有するポリマー部分のカルボキシル基と、レゾルシノール誘導体の水酸基がエステル結合しているレゾルシノール誘導体の高分子結合体。

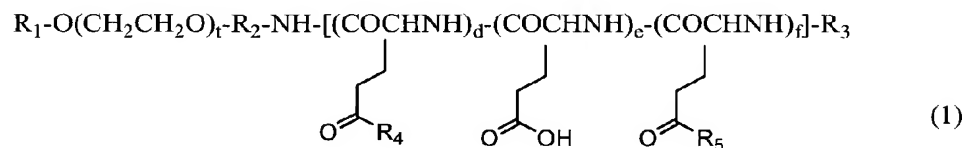
(2)ポリエチレングリコール構造部分と側鎖にカルボキシル基を有するポリマー部分がブロック型ポリマーである上記(1)に記載のレゾルシノール誘導体の高分子結合体。

(3)側鎖にカルボキシル基を有するポリマー部分が、ポリ酸性アミノ酸である上記(1)又は上記(2)に記載のレゾルシノール誘導体の高分子結合体。

(4)側鎖にカルボキシル基を有するポリマー部分が、ポリグルタミン酸又はポリアスパラギン酸である上記(3)に記載のレゾルシノール誘導体の高分子結合体。

(5)一般式(1)

[0009] [化1]



[式中、 $R_1$ は水素原子又は置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基を示し、 $R_2$ は結合基を示し、 $R_3$ は水素原子又は炭素数1～6アシル基又は炭素数1～6ア

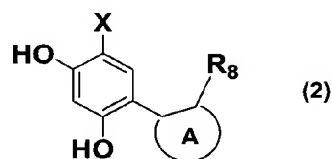
ルコキシカルボニル基を示し、 $R_4$ はレゾルシノール誘導体の水酸基の残基を示し、 $R_5$ は炭素数1～30のアルコキシ基、炭素数7～30のアラルキルオキシ基、置換基を有していてもよい炭素数1～30のアルキルアミノ基、置換基を有していてもよいジ(炭素数1～30の)アルキルアミノ基、カルボキシル基が保護されたアミノ酸及び $-N(R_6)CONH(R_7)$ からなる群から選ばれる基を示し、 $R_6$ 、 $R_7$ は同一でも異なってもよく炭素数3～6の環状アルキル基若しくは三級アミノ基で置換されていてもよい炭素数1～5のアルキル基を示し、 $t$ は5～11500の整数を示し、 $d$ は1～200の整数を示し、 $e$ 、 $f$ は各々0～200の整数を示し、且つ $d+e+f$ は3～200の整数を示し、ポリグルタミン酸の各構成単位の結合順は任意である]で表される上記(1)ないし(4)のいずれか一項に記載のレゾルシノール誘導体の高分子結合体。

(6) $R_1$ が置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基であり、 $R_2$ が炭素数2～6のアルキレン基であり、 $R_3$ が炭素数1～6のアシル基または炭素数1～6のアルコキシカルボニルであり、 $t$ が100～300の整数であり、 $d$ が1～100の整数であり、 $e$ 、 $f$ が各々0～100の整数であり、且つ $d+e+f$ が6～100の整数であり、 $R_5$ はカルボキシル基が保護されたアミノ酸及び $-N(R_6)CONH(R_7)$ からなる群から選ばれる基である上記(5)記載のレゾルシノール誘導体の高分子結合体。

(7) $R_1$ がメチル基であり、 $R_2$ がトリメチレン基であり、 $R_3$ がアセチル基であり、 $R_5$ がイソプロピルアミノカルボニルイソプロピルアミノ基である上記(6)に記載のレゾルシノール誘導体の高分子結合体。

(8)レゾルシノール誘導体が一般式(2)

[0010] [化2]

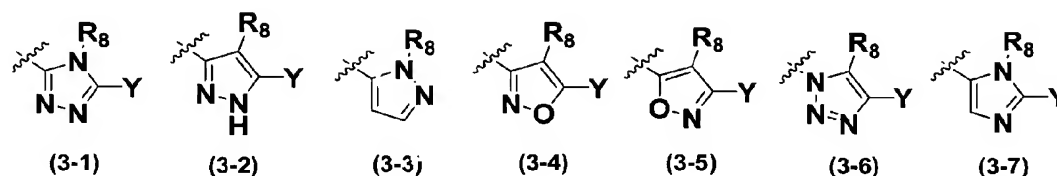


[式中、環Aは置換基を有していてもよい5つの原子からなる複素芳香環を示し、Xは、メルカプト基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよい、アルキル基、アルケニル基若しくはアルキニル基、置換基を有していてもよい、炭素環若しくは複素環アリール基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルスルフィ

ニル基、アリーールスルフィニル基、アルキルスルフォニル基、アリーールスルフォニル基、スルファモイル基、アルコキシル基、アリーールオキシ基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基若しくはカルバモイルオキシ基、または、置換基を有していてもよい、アミノ基、アシルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、ウレイド基、スルフォニルアミノ基、スルファモイルアミノ基、ホルミル基、アシル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基若しくはシリル基を示し、 $R_8$ は置換基を有していてもよい、炭素環若しくは複素環アリーール基、置換基を有していてもよい、アルキル基、アルケニル基若しくはアルキニル基、または、置換基を有していてもよいアミノ基若しくはアシルアミノ基を示す。]で表されるレゾルシノール誘導体である上記(1)ないし(7)のいずれか一項に記載の高分子結合体。

(9) 上記(8)に記載の環Aが下記の一般式(3-1)から(3-7)

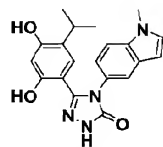
[0011] [化3]



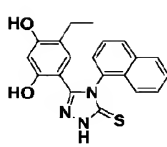
[式中、 $R_8$ は上記(8)に示した置換基を示し、 $Y$ はメルカプト基、水酸基、水素原子、ハロゲン原子、カルバモイル基、アルコキシカルボニル基、シアノ基、アルキルチオ基、アリーールチオ基、アルキルスルフィニル基、アリーールスルフィニル基、アルキルスルフォニル基、アリーールスルフォニル基、スルファモイル基、アルコキシル基、アリーールオキシ基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基、カルバモイルオキシ基、または、置換基を有していてもよい、アミノ基、アシルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、ウレイド基、スルフォニルアミノ基、スルファモイルアミノ基、ホルミル基、アシル基若しくはシリル基を示す。]のいずれか1つの置換基より選ばれる上記(1)ないし(8)のいずれか一項に記載のレゾルシノール誘導体の高分子結合体。

(10) レゾルシノール誘導体が式(5-1)ないし(5-21)

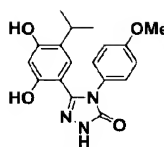
[0012] [化4]



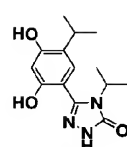
(5-1)



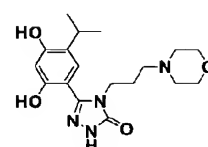
(5-2)



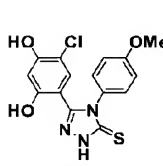
(5-3)



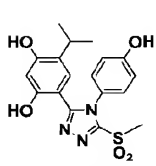
(5-4)



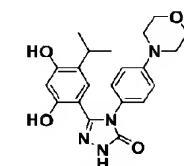
(5-5)



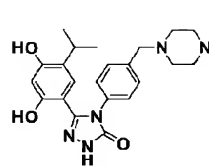
(5-6)



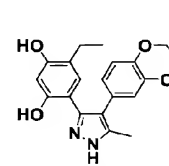
(5-7)



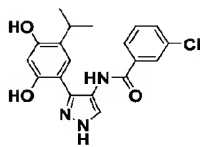
(5-8)



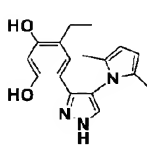
(5-9)



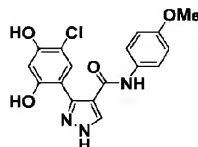
(5-10)



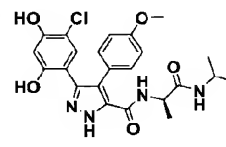
(5-11)



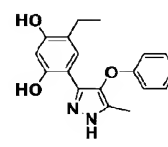
(5-12)



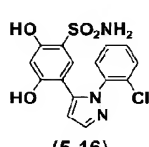
(5-13)



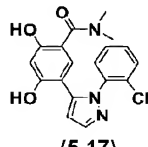
(5-14)



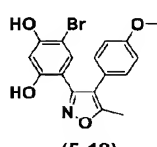
(5-15)



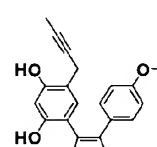
(5-16)



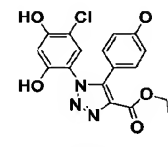
(5-17)



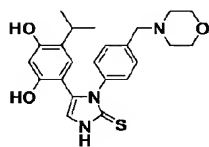
(5-18)



(5-19)



(5-20)



(5-21)

からなる群より選ばれる上記(1)ないし(9)のいずれか一項に記載のレゾルシノール誘導体の高分子結合体。

(11)ポリエチレングリコール構造部分と側鎖にカルボキシル基を有するポリマー部分との共重合体と、レゾルシノール誘導体の水酸基とを有機溶媒中、脱水縮合剤を用いてエステル結合させることで得られる、レゾルシノール誘導体の高分子結合体。

(12)ポリエチレングリコール構造部分と側鎖にカルボキシル基を有するポリマー部分のカルボキシル基と、レゾルシノール誘導体の水酸基とを有機溶媒中、脱水縮合剤を用いてエステル結合させることを特徴とする上記(1)ないし(10)のいずれか一項

に記載のレゾルシノール誘導体の高分子結合体の製造方法。

(13) 上記(1)ないし(11)のいずれか一項に記載のレゾルシノール誘導体の高分子結合体を有効成分とする抗癌剤。

### 発明の効果

- [0013] 本発明は、HSP90ファミリーを阻害することにより抗腫瘍活性を示し、水溶性、薬物動態的にも優れたレゾルシノール誘導体の高分子結合体を提供する。本発明の高分子結合体はその共重合体とレゾルシノール誘導体との適切な組み合わせにより、レゾルシノール誘導体単体に比較して、生体内での薬物動態、安定性、水溶性が改善される。このため、長期間にわたり抗腫瘍効果が持続され、更に、従来、レゾルシノール誘導体単体(内包化合物)を溶解させるのに必要であったDMSOを用いることなく投与することができる。本発明の高分子結合体は長期間にわたる抗腫瘍効果により内包化合物の総投与量を抑えることから、毒性の軽減も期待される。さらに、本発明の高分子結合体は、酵素非存在下においても抗腫瘍活性を示すレゾルシノール誘導体を徐放する。

### 発明を実施するための最良の形態

- [0014] 本発明のレゾルシノール誘導体の高分子結合体は、レゾルシノール誘導体の水酸基と、ポリエチレングリコール構造部分と側鎖にカルボキシル基を有するポリマー部分との共重合体のカルボキシル基とが、エステル結合した構造であることを特徴とする。
- [0015] 本発明における側鎖にカルボキシル基を有するポリマー部分としては、例えばポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリリンゴ酸、ポリアスパラギン酸やポリグルタミン酸等が挙げられ、好ましくはポリアスパラギン酸やポリグルタミン酸等である。
- [0016] 本発明におけるポリエチレングリコール構造部分には、両末端又は、片方の末端が修飾されたポリエチレングリコールも含まれ、両末端の修飾基は同一でも異なってもよい。末端の修飾基としては、置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基が挙げられる。具体的にはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、ベンジル基、ジメトキシエチル基、ジエトキシエチル基等が挙げられる。好ましくは置換基を有していてもよい炭素数1～4のアル



キル基が挙げられ、具体的にはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、ジメトキシエチル基等が挙げられる。好ましくはアルコキシポリエチレングリコールであり、更に好ましくはメトキシポリエチレングリコールが挙げられる。

[0017] ポリエチレングリコール構造部分の分子量は通常300～500000程度であり、好ましくは500～100000程度、更に好ましくは1000～50000程度である。

[0018] ポリエチレングリコール構造部分と側鎖にカルボキシル基を有するポリマー部分との共重合体の1分子あたりの平均カルボキシル基の数は、1～300個程度であり、3～200個が好ましく、より好ましくは6～60個である。カルボキシル基の数はアルカリによる中和滴定により求められる。

[0019] 本発明におけるポリエチレングリコール構造部分と側鎖にカルボキシル基を有するポリマー部分との共重合体には、グラフト型ポリマーやブロック型ポリマーが含まれ、好ましくはブロック型ポリマーが挙げられる。

[0020] ポリエチレングリコール構造部分と側鎖にカルボキシル基を有するポリマー部分との共重合体としては、例えば、アルコキシポリエチレングリコール-ポリアクリル酸、アルコキシポリエチレングリコール-ポリメタクリル酸、アルコキシポリエチレングリコール-ポリリンゴ酸、アルコキシポリエチレングリコール-ポリアスパラギン酸、アルコキシポリエチレングリコール-ポリグルタミン酸等が挙げられ、好ましくはアルコキシポリエチレングリコール-ポリアスパラギン酸、アルコキシポリエチレングリコール-ポリグルタミン酸である。

[0021] 本発明におけるポリエチレングリコール構造部分と側鎖にカルボキシル基を有するポリマー部分との共重合体の分子量は、通常500～500000程度であり、好ましくは600～100000程度であり、更に好ましくは800～80000である。なお、本明細書中において分子量とは、GPC法で測定した重量平均分子量である。

[0022] 本発明において、ポリエチレングリコール構造部分と側鎖にカルボキシル基を有するポリマー部分との共重合体に結合するレゾルシノール誘導体の結合量は、薬効を示す量であれば特に限定されないが、通常、ポリマーの総カルボキシル基数の1～100%であり、好ましくは10～90%である。

- [0023] 本発明で用いられる各基の定義を以下に記す。ただし、特に断りがある場合は、この限りではない。
- [0024] ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を示す。
- [0025] アルキル基とは、特に記載しない場合は炭素数1～20、好ましくは炭素数1～8の鎖状、分岐状、または、環状アルキル基を示す。鎖状アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、*n*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基等が挙げられる。分岐状アルキル基としては、例えば、イソプロピル基、*tert*-ブチル基、2, 2-ジメチルプロピル基等が挙げられる。環状アルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、アダマンチル基等が挙げられる。
- [0026] アルケニル基とは、いずれか1カ所以上に炭素-炭素二重結合を有する、特に記載しない場合は炭素数2～20、好ましくは炭素数2～8の鎖状、分岐状、または環状アルケニル基を示す。鎖状アルケニル基としては、例えば、エテニル基、1-プロペニル基、または、1-ブテニル基等の1-アルケニル基、2-ブテニル基、または、2-ペンテニル基等の2-アルケニル基等が挙げられる。分岐状アルケニル基としては、例えば、イソプロペニル基、3-メチル-1-ブテニル基、または、ゲラニル基等が挙げられる。
- [0027] アルキニル基とは、いずれか1カ所以上に炭素-炭素三重結合を有する、特に記載しない場合は炭素数2～20、好ましくは炭素数2～8のアルキニル基を示す。例えば、エチニル基、1-プロピニル基、3, 3-ジメチル-1-ブチニル基等の1-アルキニル基、2-プロピニル基、2-ブチニル基、3-フェニル-2-プロピニル基、4, 4-ジメチル-2-ペンチニル基、3-トリメチルシリル-2-プロピニル基等の2-アルキニル基等が挙げられる。
- [0028] 炭素環アリール基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基等が挙げられる。
- [0029] 複素環アリール基としては、例えば、ピリジル基、ピリミジニル基、キノリル基、キナゾリル基、ナフチリジニル基、フリル基、ピロリル基、インドリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、トリアゾリル基等が挙げられる。
- [0030] 置換基を有していてもよい、と記載した場合の置換基としては、例えば、水素原子、

メルカプト基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、炭素環若しくは複素環アリール基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルスルフィニル基、アリールスルフィニル基、アルキルスルフォニル基、アリールスルフォニル基、スルファモイル基、アルコキシル基、アリールオキシ基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基、カルバモイルオキシ基、アミノ基、アシルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、ウレイド基、スルフォニルアミノ基、スルファモイルアミノ基、ホルミル基、アシル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、またはシリル基等が挙げられる。

芳香環上の置換位置は、オルト位でも、メタ位でも、パラ位でも良い。

[0031] アルキルチオ基としては特に記載しない場合は、炭素数1～8のアルキルチオ基を示し、例えば、メチルチオ基、イソプロピルチオ基、ベンジルチオ基等が挙げられる。アリールチオ基としては、例えば、フェニルチオ基、ナフチルチオ基、ピリジルチオ基等が挙げられる。アルキルスルフィニル基としては特に記載しない場合は、炭素数1～8のアルキルスルフィニル基を示し、例えば、メチルスルフィニル基、イソプロピルスルフィニル基、ベンジルスルフィニル基等が挙げられる。アリールスルフィニル基としては、例えば、フェニルスルフィニル基、ナフチルスルフィニル基、ピリジルスルフィニル基等が挙げられる。置換基を有していてもよいスルフォニル基としては例えば、アルキルスルフォニル基、アルケニルスルフォニル基、アルキニルスルフォニル基、アリールスルフォニル基等が挙げられる。アルキルスルフォニル基としては特に記載しない場合は、炭素数1～8のアルキルスルフォニル基を示し、例えば、メチルスルフォニル基、イソプロピルスルフォニル基、ベンジルスルフォニル基等が挙げられる。アリールスルフォニル基としては、例えば、フェニルスルフォニル基、ナフチルスルフォニル基、ピリジルスルフォニル基等が挙げられる。スルファモイル基としては、例えば、ジメチルスルファモイル基、フェニル スルファモイル基等が挙げられる。

[0032] アルコキシル基としては特に記載しない場合は、炭素数1～8のアルコキシル基を示し、例えば、メトキシル基、イソプロポキシル基、ベンジルオキシ基等が挙げられる。アリールオキシ基としては、例えば、フェノキシル基、ナフチルオキシ基、ピリジルオキシ基等が挙げられる。アシルオキシ基としては、特に記載しない場合は炭素数1～8

のアシルオキシ基を示し、例えば、アセトキシ基、ベンゾイルオキシ基等が挙げられる。アルコキシカルボニルオキシ基としては、特に記載しない場合は炭素数1～8のアルコキシカルボニルオキシ基を示し、例えば、メトキシカルボニルオキシ基、トリフロロメトキシカルボニル基等が挙げられる。カルバモイルオキシ基としては、例えば、ジメチルカルバモイルオキシ基、フェニルカルバモイルオキシ基等が挙げられる。

[0033] アミノ基としては、例えば、無置換アミノ基、ジメチルアミノ基、モルホリノ基、ピペリジニル基、4-メチルピペラジーン-1-イル基、フェニルアミノ基等が挙げられる。アシルアミノ基としては、例えば、アセチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基等が挙げられる。アルコキシカルボニルアミノ基としては、例えば、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、ベンジルオキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。ウレイド基としては、例えば、トリメチルウレイド基、1-メチル-3-フェニル-ウレイド基等が挙げられる。スルフォニルアミノ基としては、例えば、メタンスルフォニルアミノ基、ベンゼンスルフォニルアミノ基等が挙げられる。スルファモイルアミノ基としては、例えば、ジメチルスルファモイルアミノ基等が挙げられる。

[0034] アシル基としては、例えば、アセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ピリジンカルボニル基等が挙げられる。アルコキシカルボニル基としては、例えば、メトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等が挙げられる。カルバモイル基としては、例えば、ジメチルカルバモイル基、フェニルカルバモイル基等が挙げられる。

[0035] シリル基としては、例えば、トリメチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、tert-ブチル-ジフェニル-シリル基等が挙げられる。

[0036] 一般式(2)におけるXとしてはハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、カルバモイル基、スルファモイル基が好ましく、塩素原子、臭素原子、エチル基、イソプロピル基が特に好ましい。一般式(2)におけるXの置換基としては水素原子、水酸基が好ましい。

[0037] 一般式(2)におけるR<sub>8</sub>としては置換基を有していてもよいフェニル基、ナフチル基、ピロリル基、インドリル基が好ましい。一般式(2)におけるR<sub>8</sub>の置換基としては水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基が好ましい。

[0038] 一般式(2)における環Aとしてはイミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、イソキサゾリル基が好ましい。一般式(2)における環Aの置換基としては水素原子、メルカプト基、水酸基、アルキル基、アルキルスルホニル基、カルバモイル基、アルコキシカルボニル基が好ましく、水素原子、メルカプト基、水酸基、メチル基、が特に好ましい。

[0039] 本発明において、レゾルシノール誘導体とは、レゾルシノール骨格を有し、なお且つ抗腫瘍活性などを有する化合物であれば、特に限定されない。また、レゾルシノール誘導体には、その薬理学的に許容される塩ならびにプロドラッグも含まれる。レゾルシノール誘導体として好ましくは、上記一般式(2)に示す構造を有する化合物である。更に好ましくは、上記一般式(2)において環Aが、例えば一般式(3-1)から(3-7)で示される構造などが挙げられ、その互変異性体も含まれる。

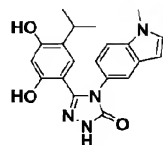
[0040] 互変異性体とは、それぞれの異性体が速やかに相互変換可能で、例えば下記一般式(4-1)と(4-2)に示すような関係であり、同一の化合物である。

[0041] [化5]

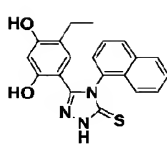


[0042] 本発明におけるレゾルシノール誘導体の具体例としては、

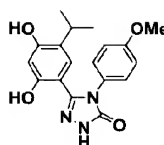
[0043] [化6]



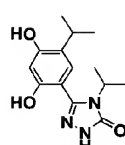
(5-1)



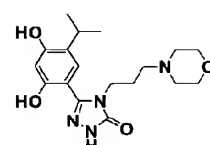
(5-2)



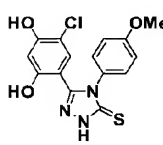
(5-3)



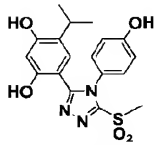
(5-4)



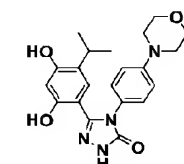
(5-5)



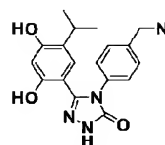
(5-6)



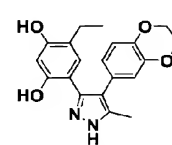
(5-7)



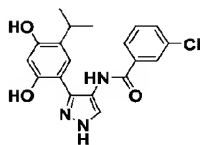
(5-8)



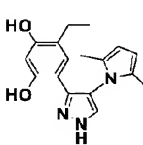
(5-9)



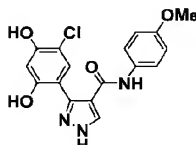
(5-10)



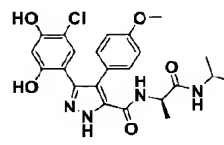
(5-11)



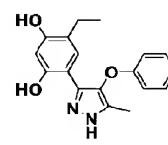
(5-12)



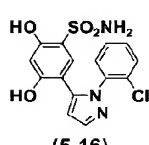
(5-13)



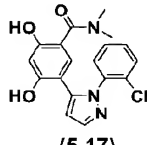
(5-14)



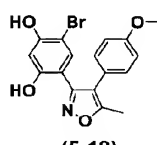
(5-15)



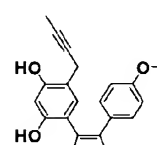
(5-16)



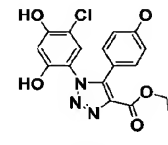
(5-17)



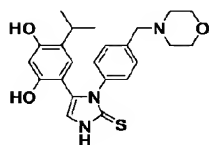
(5-18)



(5-19)



(5-20)



(5-21)

で表される構造が挙げられるが、これらに限られない。

[0044] 本発明のレゾルシノール誘導体の高分子結合体としては、上記一般式(1)[式中、 $R_1$ は水素原子又は置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基を示し、 $R_2$ は結合基を示し、 $R_3$ は水素原子又は炭素数1～6のアシル基又は炭素数1～6のアルコキシカルボニル基を示し、 $R_4$ はレゾルシノール誘導体の水酸基の残基を示し、 $R_5$ は置換基を有していてもよい炭素数1～30のアルコキシ基、置換基を有していてもよい炭素数7～30のアラルキルオキシ基、置換基を有していてもよい炭素数1～30のアルキルアミノ基、置換基を有していてもよいジ炭素数1～30のアルキルアミノ基、

カルボキシル基が保護されたアミノ酸及び $-N(R_6)CONH(R_7)$ からなる群から選ばれる基を示し、 $R_6$ 、 $R_7$ は同一でも異なってもよく炭素数3～6の環状アルキル基若しくは三級アミノ基で置換されていてもよい炭素数1～5のアルキル基を示し、 $t$ は5～11500の整数を示し、 $d$ は1～200の整数を示し、 $e$ 、 $f$ は各々0～200の整数を示し、且つ $d+e+f$ は3～200の整数を示す]で表される化合物が挙げられる。

- [0045] 一般式(1)の $R_1$ における炭素数1～6のアルキル基としては置換基を有していてもよい直鎖又は分岐鎖の炭素数1～6のアルキル基が挙げられ、例えば、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、 $i$ -プロピル基、 $n$ -ブチル基、 $t$ -ブチル基等が挙げられ、直鎖又は分岐鎖の炭素数1～4のアルキル基が好ましく、直鎖又は分岐鎖の炭素数1～3のアルキル基、例えば、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、 $i$ -プロピル基が特に好ましく、メチル基が更に好ましい。非置換アルキル基又は置換基として、アルキル基を有するアルキル基が好ましい。
- [0046] 一般式(1)の $R_2$ で表される結合基としては、特に限定されないが炭素数2～6のアルキレン基が挙げられ、炭素数2～4のアルキレン基が好ましく、例えば、エチレン基、トリメチレン基、ブチレン基等が挙げられ、トリメチレン基が特に好ましい。
- [0047] 一般式(1)の $R_3$ における炭素数1～6のアシル基としては特に限定されず例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基等が挙げられ、炭素数1～3のアシル基が好ましく、アセチル基が特に好ましい。
- [0048] 一般式(1)の $R_3$ における炭素数1～6のアルコキシカルボニル基としては特に限定されず例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、 $t$ -ブトキシカルボニル基が挙げられる。
- [0049] 一般式(1)の $R_4$ であるレゾルシノール誘導体の残基においてレゾルシノール誘導体とは上記のレゾルシノール誘導体が挙げられ、ポリマーのカルボン酸部分と脱水縮合剤によりエステル結合をする水酸基を有し、且つ、抗腫瘍活性を有するレゾルシノール誘導体であれば特に限定されない。
- [0050] 一般式(1)の $R_5$ は、炭素数1～30のアルコキシ基、炭素数7～30のアラルキルオキシ基、置換基を有していてもよい炭素数1～30のアルキルアミノ基、置換基を有していてもよいジ(炭素数1～30の)アルキルアミノ基、カルボキシル基が保護されたアミ

ノ酸及び $-N(R_6)CONH(R_7)$ からなる群から選ばれる基を示し、 $R_6$ 、 $R_7$ は同一でも異なってもよく炭素数3～6の環状アルキル基若しくは三級アミノ基で置換されていてもよい炭素数1～5のアルキル基である。一般式(1)の $R_5$ としては、一分子中同一でも異なってもよく、又、レゾルシノール誘導体の高分子結合体に使用されるポリマーにおいて、単一でも混合物でもよい。

[0051] 一般式(1)の $R_5$ における炭素数1～30のアルコキシ基としては、直鎖又は分岐鎖の炭素数1～30のアルコキシ基が挙げられ、直鎖又は分岐鎖の炭素数1～10のアルコキシ基が好ましく、例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基等が挙げられ、炭素数7～30のアラルキルオキシ基としては、直鎖又は分岐鎖の炭素数7～30のアラルキルオキシ基が挙げられ、直鎖又は分岐鎖の炭素数7～20のアラルキルオキシ基が好ましく、例えば、4-フェニルブトキシ基等が挙げられる。

[0052] 一般式(1)の $R_5$ における置換基を有していてもよい炭素数1～30のアルキルアミノ基又は置換基を有していてもよいジ(炭素数1～30の)アルキルアミノ基としては、直鎖又は分岐鎖の炭素数1～30のアルキルアミノ基又はジ(炭素数1～30の)アルキルアミノ基が挙げられ、直鎖又は分岐鎖の炭素数1～20のアルキルアミノ基又はジ(炭素数1～20の)アルキルアミノ基が好ましく、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、*n*-プロピルアミノ基、*i*-プロピルアミノ基、*n*-ブチルアミノ基、*t*-ブチルアミノ基、ベンジルアミノ基、アセチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジベンジルアミノ基、メチルベンジルアミノ基等が挙げられる。非置換アルキルアミノ基又は置換基としてアルキル基を有するアルキルアミノ基が好ましい。

[0053] 一般式(1)の $R_5$ におけるカルボキシル基が保護されたアミノ酸としては、通常のペプチド合成で用いられるカルボキシル基が保護されたアミノ酸が挙げられ、例えば、フェニルアラニンベンジルエステル等が挙げられる。

[0054] 一般式(1)の $R_5$ においては $-N(R_6)CONH(R_7)$  [ $R_6$ 、 $R_7$ は同一でも異なってもよく炭素数3～6の環状アルキル基若しくは三級アミノ基で置換されていてもよい炭素数1～5のアルキル基]としては特に限定されないが、例えば、シクロヘキシルアミノ



カルボニルシクロヘキシルアミノ基、イソプロピルアミノカルボニルイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

[0055] 上記一般式(1)で表されるレゾルシノール誘導体の高分子結合体における全グルタミン酸数は $d+e+f$ で表され、3～200個程度であり、好ましくは6～100個程度であり、更に好ましくは6～40個程度である。

[0056] 全グルタミン酸数( $d+e+f$ )に対するレゾルシノール誘導体の結合したグルタミン酸数 $d$ の割合は1～100%、好ましくは10～90%である。

[0057] 上記一般式(1)の $t$ としては5～11500程度の整数であるが、好ましくは8～2300程度の整数であり、更に好ましくは100～300程度の整数である。

[0058] 上記一般式(1)で表されるレゾルシノール誘導体の高分子結合体は、水中でポリエチレングリコール構造部分を外殻とするミセルを形成してもよい。

[0059] 本発明のレゾルシノール誘導体の高分子結合体は、ポリエチレングリコール構造部分と側鎖にカルボキシル基を有するポリマー部分のカルボキシル基と、レゾルシノール誘導体の水酸基とを有機溶媒中、脱水縮合剤を用いてエステル結合させることにより得られ、本製造方法も本発明に含まれる。即ち、例えば、特許文献11に記載の方法にて調製されるポリエチレングリコール構造部分ーポリグルタミン酸のブロック共重合体と、必要に応じて反応させる基以外の官能基を保護したレゾルシノール誘導体とを、溶媒中、好ましくはN, N-ジメチルホルムアミド(DMF)、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン(DMI)、N-メチルピロリドン(NMP)等の非プロトン性極性溶媒中、0～180℃、好ましくは5～50℃でジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIPC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(WSC)、1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキシキノリン(EEDQ)、等の脱水縮合剤を用いた反応に付す製造方法である。又、縮合反応の際にN, N-ジメチルアミノピリジン(DMAP)等の反応補助剤を用いてもよい。縮合反応後、必要に応じて脱保護を行い、通常分離精製等の操作によりレゾルシノール誘導体の高分子結合体が製造される。

[0060] 又、 $R_5$ が $-N(R_6)CONH(R_7)$ 基( $R_6, R_7$ は同一でも異なってもよく、炭素数3～6の環状アルキル基若しくは三級アミノ基で置換されていてもよい炭素数1～5のア

ルキル基)であるレゾルシノール誘導体の高分子結合体は、上記のカルボジイミド類を縮合剤として用いる反応によっても得られる。

[0061] 一般式(1)の化合物中の $R_5$ に炭素数1～30のアルコキシ基、炭素数7～30のアラルキルオキシ基、炭素数1～30のアルキルアミノ基、ジ(炭素数1～30の)アルキルアミノ基又はカルボキシル基が保護されたアミノ酸を導入する方法としては、ポリマーのカルボキシル基を上記したような方法にて活性化してから添加したい量の対応するアルコール、対応するアミンやカルボキシル基が保護されたアミノ酸等を塩基性条件下に反応させる方法、対応するアルコール、対応するアミンやカルボキシル基が保護されたアミノ酸等を活性化させてからポリマーに反応させる方法等も可能である。ポリマーを精製した後に同様の反応でポリマー中の未反応のカルボキシル基を再活性化させることができ、ここにレゾルシノール誘導体の水酸基を縮合させてもよく、或いは異なるアルコール、アミン等を繰り返し反応させて、 $R_5$ の種々の置換基の混成体を合成し、次いでレゾルシノール誘導体の水酸基を縮合させてもよい。又、レゾルシノール誘導体を縮合させた後に炭素数1～30のアルコキシ基、炭素数7～30のアラルキルオキシ基、炭素数1～30のアルキルアミノ基、ジ(炭素数1～30の)アルキルアミノ基又はカルボキシル基が保護されたアミノ酸等を導入してもよい。ただし、本発明のレゾルシノール誘導体の高分子結合体の製造法は上記の方法に限定されるわけではない。

[0062] 本発明には、本発明のレゾルシノール誘導体の高分子結合体を有効成分とする抗癌剤も含まれる。該高分子結合体は、注射剤、錠剤、散剤等の通常使用されている剤型において使用され得る。製剤化に当たり通常使用されている薬学的に許容される担体、例えば、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、溶剤、賦形剤、可溶化剤、分散剤、安定化剤、懸濁化剤、保存剤、無痛化剤、色素、香料等が使用できる。注射剤としての使用が好ましく、通常、例えば、水、生理食塩水、5%ブドウ糖又はマンニトール液、水溶性有機溶媒(例えば、グリセロール、エタノール、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、ポリエチレングリコール、クレモフォア等又はそれらの混合液)あるいは水と該水溶性有機溶媒の混合液等が使用される。

[0063] 本発明のレゾルシノール誘導体の高分子結合体の投与量は、患者の性別、年齢、

生理的状态、病態等により当然変更され得るが、非経口的に、通常、成人1日当たり、活性成分として0.01～500mg/m<sup>2</sup>、好ましくは0.1～250mg/m<sup>2</sup>を投与する。注射による投与は、静脈、動脈、患部(腫瘍部)等により行われる。

### 実施例

[0064] 以下、本発明を実施例により更に具体的に説明するが、本発明がこれらの実施例に限定されるものではない。

[0065] 実施例1 化合物1(分子量12000のメキシポリエチレングリコール部分と重合数が約23のポリグルタミン酸部分からなるブロック共重合体と5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(4-メキシフェニル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(式(5-3))との結合体:一般式(1)のR<sub>1</sub>=Me(メチル基)、R<sub>2</sub>=トリメチレン基、R<sub>3</sub>=Ac(アセチル基)、R<sub>4</sub>=レゾルシノール誘導体の水酸基、R<sub>5</sub>=イソプロピルアミノカルボニルイソプロピルアミノ基、d+e+f=23、t=273)の製造

特許文献12に記載された方法(参考例1)によって調製したメキシポリエチレングリコール-ポリグルタミン酸ブロック共重合体(グルタミン酸の重合数約23;1.10g)をジメチルホルムアミド(47ml)に溶解した。室温でしばらく攪拌した後、特許文献8に記載された方法により合成した5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(4-メキシフェニル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(260mg)、ジメチルアミノピリジン(28mg)、ジイソプロピルカルボジイミド(0.47ml)を加え、更に26℃で20時間攪拌した。反応終了後、反応液に酢酸エチル(70ml)、エタノール(70ml)、ジイソプロピルエーテル(564ml)を加えた。室温で攪拌後、目的物が沈析するまで静置し、上清を除去した。得られた沈析物を、更にエタノール/ジイソプロピルエーテル(1/4(v/v);500ml)で2回洗浄し、濾取した。得られた固体をアセトニトリル/水(9/1(v/v);100ml)に溶解後、イオン交換樹脂(ダウケミカル社製ダウエックス50(H+);10ml)に通塔し、アセトニトリル/水(9/1(v/v);30ml)にて溶出した。得られた溶出画分に水(50ml)を加えた後アセトニトリルを減圧下留去し、その後凍結乾燥することによって化合物1(1.04g)を得た。化合物1のHPLC(高速液体クロマトグラフィー)測定の結果より、化合物1中には遊離のレゾル

シノール誘導体は検出されなかった。化合物1中のレゾルシノール誘導体の含量は、化合物1の一部を量り取り、アルカリ条件下で加水分解し、メキシポリエチレングリコール-ポリグルタミン酸ブロック共重合体から切断されたレゾルシノール誘導体をHPLCにて定量することにより知ることができる。本化合物1中の含量を前記方法により測定したところ、15.1% (w/w) であった。

- [0066] 実施例2 化合物2(分子量12000のメキシポリエチレングリコール部分と重合数が約23のポリグルタミン酸部分からなるブロック共重合体と4-{5-ヒドロキシ-4-[4-(モルフォリン-4-イル)-フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-6-イソプロピル-ベンゼン-1,3-ジオール(式(5-8))との縮合体:一般式(1)の $R_1 = \text{Me}$ (メチル基)、 $R_2 = \text{トリメチレン基}$ 、 $R_3 = \text{Ac}$ (アセチル基)、 $R_4 = \text{レゾルシノール誘導体の水酸基}$ 、 $R_5 = \text{イソプロピルアミノカルボニルイソプロピルアミノ基}$ 、 $d+e+f=23$ 、 $t=273$ )の製造

実施例1の5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オンの代わりに、4-{5-ヒドロキシ-4-[4-(モルフォリン-4-イル)-フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-6-イソプロピル-ベンゼン-1,3-ジオール(80mg)を用い、実施例1と同様の操作により、化合物2(524mg)を合成した。なお、化合物2中の含有率は14.57% (w/w) であった。

- [0067] 実施例3 化合物3(分子量12000のメキシポリエチレングリコール部分と重合数が約23のポリグルタミン酸部分からなるブロック共重合体と4-(ブター2-イニル)-6-[4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-イソキサゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール(式(5-19))との縮合体:一般式(1)の $R_1 = \text{Me}$ (メチル基)、 $R_2 = \text{トリメチレン基}$ 、 $R_3 = \text{Ac}$ (アセチル基)、 $R_4 = \text{レゾルシノール誘導体の水酸基}$ 、 $R_5 = \text{イソプロピルアミノカルボニルイソプロピルアミノ基}$ 、 $d+e+f=23$ 、 $t=273$ )の製造

実施例1の5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オンの代わりに、4-(ブター2-イニル)-6-[4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-イソキサゾール

ー3-イル]ーベンゼンー1, 3-ジオール(3.4mg)を用い、実施例1と同様の操作により、化合物3(21.6mg)を合成した。なお、化合物3中の含有率は10.4%(w/w)であった。

- [0068] 実施例4 化合物4(分子量12000のメキシポリエチレングリコール部分と重合数が約23のポリグルタミン酸部分からなるブロック共重合体と5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-イソプロピル-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン(式(5-4))との縮合体:一般式(1)の $R_1 = \text{Me}$ (メチル基)、 $R_2 = \text{トリメチレン基}$ 、 $R_3 = \text{Ac}$ (アセチル基)、 $R_4 = \text{レゾルシノール誘導体の水酸基}$ 、 $R_5 = \text{イソプロピルアミノカルボニルイソプロピルアミノ基}$ 、 $d+e+f=23$ 、 $t=273$ )の製造

実施例1の5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オンの代わりに、5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-イソプロピル-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン(277.3mg)を用い、実施例1と同様の操作により、化合物4(1.36g)を合成した。なお、化合物4中の含有率は11.3%(w/w)であった。

- [0069] 試験例1 本発明化合物の酵素非存在下での内包薬剤の放出

化合物1、化合物2、化合物3、化合物4を、それぞれPBS(リン酸緩衝生理食塩水:pH7.1)にポリマー濃度で1mg/mlで溶解し、37℃にてインキュベートした。該高分子結合体より放出されたレゾルシノール誘導体を、HPLCにて分離し標準曲線を用いて定量した。定量値と高分子結合体の薬剤含有量から求めた全薬剤量との比を図1に示した。

- [0070] 試験の結果から、本発明のレゾルシノール化合物の高分子結合体は、酵素非存在下においても抗腫瘍活性を示すレゾルシノール誘導体(内包化合物)を、数十時間以上かけ徐放することが確認された。

- [0071] 試験例2 マウス結腸癌Colon26移植マウスに対する抗腫瘍効果

BALB/cAマウスの皮下で継代したマウス結腸癌Colon26腫瘍を約2mm角のブロックにし、套管針を用いてCDF1マウスの背側部皮下に移植した。腫瘍移植後7日目に本発明のレゾルシノール誘導体の高分子結合体(化合物1)及び対照として内

包したレゾルシノール誘導体(5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン)を尾静脈に投与した。本発明化合物1は5%ブドウ糖注射液に溶解し、単回投与した。対照としたレゾルシノール誘導体(内包化合物)はDMSOで溶解し、TWEEN80を加えたのち5%ブドウ糖注射液にて希釈し、1日1回、5日間連日投与した。投与後、腫瘍の長径(Lmm)及び短径(Wmm)を定期的に測定し、腫瘍体積を $(L \times W^2) / 2$ により算出し、投与開始日の腫瘍体積から各測定日の平均相対腫瘍体積を求めた(表1)。

[0072] [表1]

マウス結腸癌 C o l o n 2 6 移植マウスに対する抗腫瘍効果

化合物名	投与 スケジュール	投与量 mg/kg/day	投与後日数							
			0	2	3	5	7	9	12	14
無処置群	—	—	1.0	2.1	3.1	5.4	7.0	8.1	12	14
本発明化合物	単回	100	1.0	0.48	0.49	0.65	0.49	0.63	0.6	0.68
内包化合物	5日間連日投与	100	1.0	1.1	0.7	1.0	3.3	5.0	11	12
		50	1.0	1.6	1.6	2.5	2.5	6.7	10	13

[0073] 結果、本発明のレゾルシノール化合物の高分子結合体(化合物1)は単回投与で腫瘍の増殖を長期間抑制し、レゾルシノール誘導体(内包化合物)を5日間連日投与した効果に比べ抗腫瘍効果は増強していた。すなわち、レゾルシノール化合物の高分子結合体はレゾルシノール誘導体と比較して、生体内での薬物動態、安定性が改善され、長期間にわたり抗腫瘍効果が持続されていることが示唆された。更に、内包化合物の総投与量を抑えることが可能であることから、毒性の軽減も期待される。また、レゾルシノール化合物の高分子結合体はレゾルシノール誘導体と比較して、水溶性が増加し、従来、内包化合物を溶解させるのに必要であったDMSOを用いることなく投与することが可能であった。

[0074] 参考例1 分子量約12000のモノメキシポリエチレングリコールと重合数が約28のポリグルタミン酸のブロック共重合体 N-アセチル化物の合成

片末端メキシ基、片末端3-アミノプロピル基のポリエチレングリコール(SUNBRIGHT MEPA-12T、日本油脂社製、平均分子量12000, 1.0g)をDMSO(20ml)に溶解後、 $\gamma$ -ベンジル-L-グルタメート N-カルボン酸無水物(0.77g)を

加えて35℃にて20時間攪拌した。反応液にエタノール(80ml)及びジイソプロピルエーテル(320ml)を加え、室温にて90分攪拌した後、沈析物を濾取し、エタノール／ジイソプロピルエーテル(1／4(v／v)、100ml)で洗浄した。得られた沈析物をDMF(20ml)に溶解し、無水酢酸(0.4ml)を加えて室温にて15時間攪拌した。反応液にエタノール(80ml)及びジイソプロピルエーテル(320ml)を加え、室温にて90分攪拌した後、沈析物を濾取し、エタノール／ジイソプロピルエーテル(1／4(v／v)、100ml)で洗浄することによって、1.56gのポリマーを得た。得られたポリマーをDMF(47ml)に溶解後、5%パラジウム炭素(780mg)を加えて、35℃にて3時間加水素分解を行った。反応液にメタノール(90ml)及びセライト(8g)を加え2時間攪拌した後、5%パラジウム炭素を濾別した。減圧下にてメタノールを留去した後、エタノール(90ml)及びジイソプロピルエーテル(360ml)を加え、室温にて90分攪拌した。沈析物を濾取し、エタノール／ジイソプロピルエーテル(1／4(v／v)、100ml)で洗浄した後、10%食塩水(100ml)に溶解した。1N水酸化ナトリウム水溶液にて溶解液のpHを10.0に調整後、分配吸着樹脂カラムクロマトグラフィーを用いて精製し、溶出した溶液を減圧濃縮した後、凍結乾燥することによって、目的化合物(1.18g)を得た。0.02N水酸化ナトリウム水溶液を用いた滴定に基づく本化合物1分子中のグルタミン酸の重合数は約28であった。なお、本化合物1分子中のグルタミン酸の重合数は、 $\gamma$ -ベンジル-L-グルタメート-N-カルボン酸無水物の等量を調整することにより、制御可能である。

#### 図面の簡単な説明

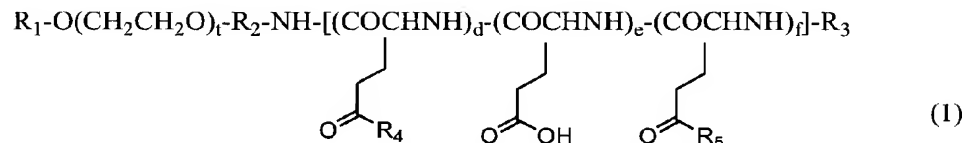
- [0075] [図1]本発明の化合物1(内包されるレゾルシノール誘導体が5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(式(5-3))である高分子結合体)、化合物2(内包されるレゾルシノール誘導体が4-{5-ヒドロキシ-4-[4-(モルフォリン-4-イル)フェニル]-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール(式(5-8))である高分子結合体)、化合物3(内包されるレゾルシノール誘導体が4-(ブタ-2-イニル)-6-[4-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-イソキサゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール(式(5-19))であ

る高分子結合体)および化合物4(内包されるレゾルシノール誘導体が5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-イソプロピル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(式(5-4))である高分子結合体)のPBS溶液(pH7.1; 37°C)中でのレゾルシノール誘導体の全結合量に対するレゾルシノール誘導体の放出量の割合。図1中、—●—は本発明の化合物1、—▲—は化合物2、—■—は化合物3、—○—は化合物4の放出量の割合を示す。



## 請求の範囲

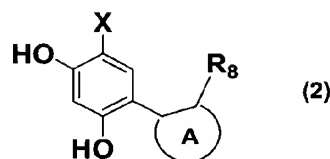
- [1] ポリエチレングリコール構造部分と側鎖にカルボキシル基を有するポリマー部分との共重合体の側鎖のカルボキシル基と、レゾルシノール誘導体の水酸基とがエステル結合しているレゾルシノール誘導体の高分子結合体。
- [2] ポリエチレングリコール構造部分と側鎖にカルボキシル基を有するポリマー部分との共重合体がブロック型ポリマーである請求項1に記載のレゾルシノール誘導体の高分子結合体。
- [3] 側鎖にカルボキシル基を有するポリマー部分が、ポリ酸性アミノ酸である請求項1又は請求項2に記載のレゾルシノール誘導体の高分子結合体。
- [4] 側鎖にカルボキシル基を有するポリマー部分が、ポリグルタミン酸又はポリアスパラギン酸である請求項3に記載のレゾルシノール誘導体の高分子結合体。
- [5] レゾルシノール誘導体の高分子結合体が一般式(1)
- [化7]



[式中、 $R_1$ は水素原子又は置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基を示し、 $R_2$ は結合基を示し、 $R_3$ は水素原子又は炭素数1～6のアシル基又は炭素数1～6のアルコキシカルボニル基を示し、 $R_4$ はレゾルシノール誘導体の残基を示し、 $R_5$ は炭素数1～30のアルコキシ基、炭素数7～30のアラルキルオキシ基、置換基を有していてもよいジ(炭素数1～30の)アルキルアミノ基、置換基を有していてもよい炭素数1～30のアルキルアミノ基、カルボキシル基が保護されたアミノ酸及び $-N(R_6)CO NH(R_7)$ からなる群から選ばれる基を示し、 $R_6$ 、 $R_7$ は同一でも異なってもよく炭素数3～6の環状アルキル基若しくは三級アミノ基で置換されていてもよい炭素数1～5のアルキル基を示し、 $t$ は5～11500の整数を示し、 $d$ は1～200の整数を示し、 $e$ 、 $f$ は各々0～200の整数を示し、且つ $d+e+f$ は3～200の整数を示し、ポリグルタミン酸の各構成単位の結合順は任意である]で表される化合物である請求項1ないし

4のいずれか一項に記載のレゾルシノール誘導体の高分子結合体。

- [6]  $R_1$  が置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基であり、 $R_2$  が炭素数2～6のアルキレン基であり、 $R_3$  が炭素数1～6のアシル基または炭素数1～6のアルコシカルボニル基であり、 $t$ が100～300の整数であり、 $d$ が1～100の整数であり、 $e$ 、 $f$ が各々0～100の整数であり、且つ $d+e+f$ が6～100の整数であり、 $R_5$  はカルボキシル基が保護されたアミノ酸及び $-N(R_6)CONH(R_7)$ からなる群から選ばれる基である請求項5記載のレゾルシノール誘導体の高分子結合体。
- [7]  $R_1$  がメチル基であり、 $R_2$  がトリメチレン基であり、 $R_3$  がアセチル基であり、 $R_5$  がイソプロピルアミノカルボニルイソプロピルアミノ基である請求項6に記載のレゾルシノール誘導体の高分子結合体。
- [8] レゾルシノール誘導体が一般式(2)
- [化8]

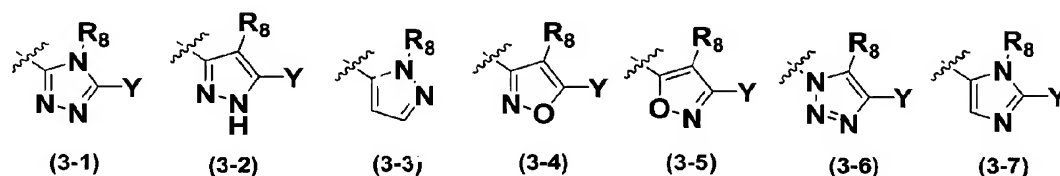


[式中、環Aは置換基を有していてもよい5つの原子からなる複素環アリール基を示し、Xは、メルカプト基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよい、アルキル基、アルケニル基若しくはアルキニル基、置換基を有していてもよい、炭素環若しくは複素環アリール基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルスルフィニル基、アリールスルフィニル基、アルキルスルフォニル基、アリールスルフォニル基、スルファモイル基、アルコキシシル基、アリールオキシ基、アシルオキシ基、アルコシカルボニルオキシ基若しくはカルバモイルオキシ基、または、置換基を有していてもよい、アミノ基、アシルアミノ基、アルコシカルボニルアミノ基、ウレイド基、スルフォニルアミノ基、スルファモイルアミノ基、ホルミル基、アシル基、カルボキシシル基、アルコシカルボニル基、カルバモイル基若しくはシリル基を示し、 $R_8$  は置換基を有していてもよい、炭素環若しくは複素環アリール基、置換基を有していてもよい、アルキル基、アルケニル基若しくはアルキニル基、または、置換基を有していてもよいアミノ基若しくはアシルアミノ基を示す。]で表されるレゾルシノール誘導体である請

求項1ないし7のいずれか一項に記載のレゾルシノール誘導体の高分子結合体。

[9] 請求項8に記載の環Aが一般式(3-1)ないし(3-7)

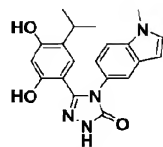
[化9]



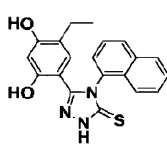
[式中、 $R_8$ は請求項8に示した置換基を示し、 $Y$ はメルカプト基、水酸基、水素原子、ハロゲン原子、カルバモイル基、アルコキシカルボニル基、シアノ基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルスルフィニル基、アリールスルフィニル基、アルキルスルフォニル基、アリールスルフォニル基、スルファモイル基、アルコキシル基、アリールオキシ基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基、カルバモイルオキシ基、または、置換基を有していてもよい、アミノ基、アシルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、ウレイド基、スルフォニルアミノ基、スルファモイルアミノ基、ホルミル基、アシル基若しくはシリル基を示す。]のいずれか1つの置換基より選ばれる請求項1ないし8のいずれか一項に記載のレゾルシノール誘導体の高分子結合体。

[10] レゾルシノール誘導体が式(5-1)ないし(5-21)

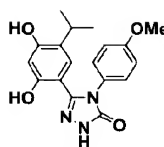
[化10]



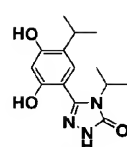
(5-1)



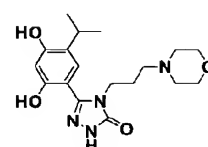
(5-2)



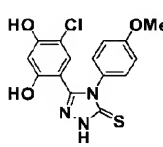
(5-3)



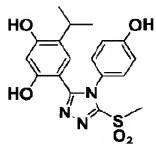
(5-4)



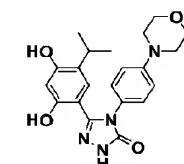
(5-5)



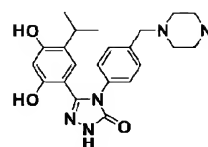
(5-6)



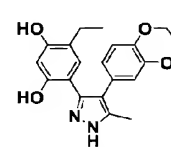
(5-7)



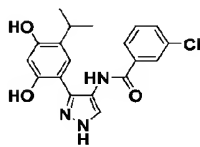
(5-8)



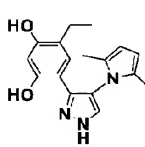
(5-9)



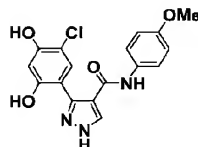
(5-10)



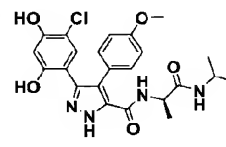
(5-11)



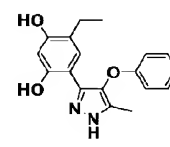
(5-12)



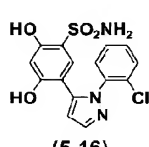
(5-13)



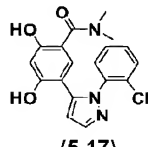
(5-14)



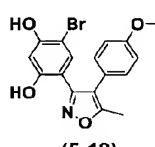
(5-15)



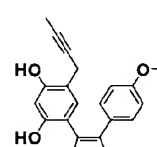
(5-16)



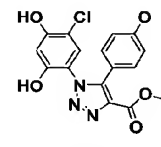
(5-17)



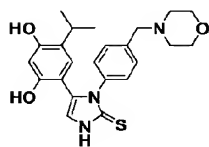
(5-18)



(5-19)



(5-20)



(5-21)

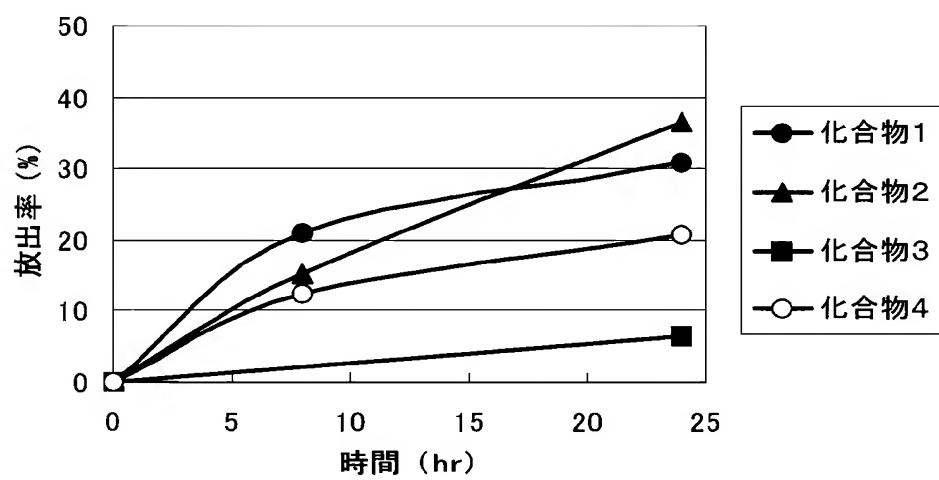
からなる群より選ばれる請求項1ないし9のいずれか一項にレゾルシノール誘導体の高分子結合体。

- [11] ポリエチレングリコール構造部分と側鎖にカルボキシル基を有するポリマー部分との共重合体と、レゾルシノール誘導体の水酸基とを有機溶媒中、脱水縮合剤を用いてエステル結合させることで得られる、レゾルシノール誘導体の高分子結合体。
- [12] ポリエチレングリコール構造部分と側鎖にカルボキシル基を有するポリマー部分との共重合体と、レゾルシノール誘導体とを有機溶媒中、脱水縮合剤を用いてエステル結合させることを特徴とする請求項1ないし10のいずれか一項に記載のレゾルシノール

ル誘導体の高分子結合体の製造方法。

- [13] 請求項1～11のいずれか一項に記載のレゾルシノール誘導体の高分子結合体を有効成分とする抗癌剤。

[図1]



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/068841

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> <i>C08G85/00(2006.01) i, A61K31/787(2006.01) i, A61P35/00(2006.01) i, C08G81/00(2006.01) i</i>  According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) <i>C08G85/00, A61K31/787, A61P35/00, C08G81/00</i>  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched <i>Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2007</i> <i>Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007</i>  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 5-955 A (Nippon Kayaku Co., Ltd.), 08 January, 1993 (08.01.93), Claims (Family: none)	1-13
Y	JP 2894923 B2 (Japan Science and Technology Corp.), 12 September, 1997 (12.09.97), Claims (Family: none)	1-13
Y	JP 10-513187 A (ENZON, INC.), 15 December, 1998 (15.12.98), Claims & WO 94/004193 A1	1-13
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 19 December, 2007 (19.12.07)		Date of mailing of the international search report 08 January, 2008 (08.01.08)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/068841

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2000-517304 A (ENZON, INC.), 26 December, 2000 (26.12.00), Claims & WO 94/004193 A1	1-13
Y	JP 3268913 B2 (Nippon Kayaku Co., Ltd.), 18 January, 2002 (18.01.02), Claims (Family: none)	1-13
Y	JP 3310000 B2 (Nippon Kayaku Co., Ltd.), 24 May, 2002 (24.05.02), Claims (Family: none)	1-13
Y	JP 2003-527443 A (Cell Therapeutics, Inc.), 16 September, 2003 (16.09.03), Claims & WO 01/070275 A2	1-13
Y	WO 2004/039869 A1 (Nippon Kayaku Co., Ltd.), 13 May, 2004 (13.05.04), Claims & EP 1580216 A1 & US 2006/067910 A1	1-13
Y	WO 2005/000300 A1 (VERNALIS(CAMBRIDGE) LTD., CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LTD., THE INSTITUTE OF CANCER RESEARCH), 06 January, 2005 (06.01.05), & EP 1638555 A1 & US 2006/235058 A1	1-13
Y	WO 2005/018674 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 03 March, 2005 (03.03.05), & EP 1666064 A1 & US 2007/004674 A1	1-13
Y	JP 2005-517675 A (VERNALIS(CAMBRIDGE) LTD.), 16 June, 2005 (16.06.05), & EP 1456180 A1 & US 2005/0222230 A1 & WO 03/055860 A1	1-13
Y	JP 2006-510627 A (VERNALIS(CAMBRIDGE) LTD.), 30 March, 2006 (30.03.06), & EP 1567151 A1 & WO 2004/050087 A1	1-13
Y	JP 2006-511571 A (VERNALIS(CAMBRIDGE) LTD.), 06 April, 2006 (06.04.06), & EP 1572664 A1 & WO 2004/056782 A1 & US 2006/0148817 A1	1-13
Y	WO 2006/055760 A1 (SYNTAPHARMACEUTICELS CORP.), 26 May, 2006 (26.05.06), & EP 1817295 A1 & US 2006/167070 A1	1-13



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2007/068841

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2006-517572 A (VERNALIS (CAMBRIDGE) LTD.), 27 July, 2006 (27.07.06), & EP 1611112 A1 & WO 2004/072051 A1	1-13
Y	WO 2006/095783 A1 (Nippon Kayaku Co., Ltd.), 14 September, 2006 (14.09.06), & EP 1857446 A1	1-13
Y	JP 2006-524673 A (VERNALIS (CAMBRIDGE) LTD.), 02 November, 2006 (02.11.06), & EP 1620090 A1 & WO 2004/096212 A1	1-13
Y	Len Neckers 'Hsn90 inhibitors as nobel cancer chemotherapeutic agents' Trends in Molecular Medicine, 2002: 8(4 Suppl) p.55-61	1-13

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C)) Int.Cl. C08G85/00(2006.01)i, A61K31/787(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, C08G81/00(2006.01)i			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C)) Int.Cl. C08G85/00, A61K31/787, A61P35/00, C08G81/00			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2007年 日本国実用新案登録公報 1996-2007年 日本国登録実用新案公報 1994-2007年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
Y	J P 5-955 A (日本化薬株式会社)、1993.01.08、 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-13	
Y	J P 2894923 B2 (科学技術振興事業団)、1997.0 9.12、特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-13	
Y	J P 10-513187 A (エンゾン、インコーポレーテッド)、 1998.12.15、特許請求の範囲&WO 94/00419 3 A1	1-13	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー - 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 19.12.2007		国際調査報告の発送日 08.01.2008	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (I S A / J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 船岡 嘉彦	4 J 6958
		電話番号 03-3581-1101	内線 3457

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P 2000-517304 A (エンゾン、インコーポレーテッド)、2000. 12. 26、特許請求の範囲、& WO 94/004193 A1	1-13
Y	J P 3268913 B2 (日本化薬株式会社)、2002. 01. 18、特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-13
Y	J P 3310000 B2 (日本化薬株式会社)、2002. 05. 24、特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-13
Y	J P 2003-527443 A (セル・セラピューティックス・インコーポレーテッド)、2003. 09. 16、特許請求の範囲、& WO 01/070275 A2	1-13
Y	WO 2004/039869 A1 (日本化薬株式会社)、2004. 05. 13、特許請求の範囲、& EP 1580216 A1 & US 2006/067910 A1	1-13
Y	WO 2005/000300 A1 (VERNALIS (CAMBRIDGE) LIMITED、CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LTD、THE INSTITUTE OF CANCER RESEARCH)、2005. 01. 06 & EP 1638555 A1 & US 2006/235058 A1	1-13
Y	WO 2005/018674 A1 (協和醗酵工業株式会社)、2005. 03. 03 & EP 1666064 A1 & US 2007/004674 A1	1-13
Y	J P 2005-517675 A (ヴァーナリス (ケンブリッジ) リミテッド)、2005. 06. 16 & EP 1456180 A1 & US 2005/0222230 A1 & WO 03/055860 A1	1-13
Y	J P 2006-510627 A (ヴァーナリス (ケンブリッジ) リミテッド)、2006. 03. 30 & EP 1567151 A1 & WO 2004/050087 A1	1-13
Y	J P 2006-511571 A (ヴァーナリス (ケンブリッジ) リミテッド)、2006. 04. 06 & EP 1572664 A1 & WO 2004/056782 A1 & US 200	1-13

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	6 / 0 1 4 8 8 1 7 A 1	
Y	WO 2 0 0 6 / 0 5 5 7 6 0 A 1 (SYNTAPHARMAC EUTICELS CORP)、2006. 05. 26 & EP 1 8 1 7 2 9 5 A 1 & US 2 0 0 6 / 1 6 7 0 7 0 A 1	1 - 1 3
Y	J P 2 0 0 6 - 5 1 7 5 7 2 A、(ヴァーナリス(ケンブリッジ) リミテッド)、2006. 07. 27 & EP 1 6 1 1 1 1 2 A 1 & WO 2 0 0 4 / 0 7 2 0 5 1 A 1	1 - 1 3
Y	WO 2 0 0 6 / 0 9 5 7 8 3 A 1 (日本化薬株式会社)、200 6. 09. 14 & EP 1 8 5 7 4 4 6 A 1	1 - 1 3
Y	J P 2 0 0 6 - 5 2 4 6 7 3 A、(ヴァーナリス(ケンブリッジ) リミテッド)、2006. 11. 02 & EP 1 6 2 0 0 9 0 A 1 & WO 2 0 0 4 / 0 9 6 2 1 2 A 1	1 - 1 3
Y	Len Neckers 'Hsn90 inhibitors as nob el cancer chemotherapeutic agents' Trends in Molecular Medicine、2002: 8 (4 Suppl) p. 55-61	1 - 1 3